

# Hodnocení zánětlivé infiltrace (tumor infiltrujících lymfocytů – TIL) u maligního melanomu

Pavel Dundr, Kristýna Němejcová, Michaela Bártů, Ivana Tichá, Radek Jakša

Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze

## SOUHRN

Hodnocení zánětlivé celulizace (tumor infiltrujících lymfocytů – TIL) by u maligního melanomu mělo být standardní součástí bioptického vyšetření. Nejčastěji používaný způsob hodnocení podle Clarka však není optimální a je snaha o nalezení alternativního systému. V následujícím sdělení podáváme přehled možných přístupů zahrnujících pět různých způsobů hodnocení z barvení hematoxylin-eozinem včetně recentního návrhu sjednocené koncepce hodnocení TIL pro všechny solidní nádory. Diskutována je problematika metodiky, prognostického a prediktivního významu stanovení TIL a také význam imunohistochemické subtypizace zánětlivého infiltrátu.

**Klíčová slova:** maligní melanom – tumor infiltrující lymfocyty – predikce – prognóza

## Evaluation of inflammatory cells (tumor infiltrating lymphocytes – TIL) in malignant melanoma

### SUMMARY

The evaluation of inflammatory infiltrate (tumor infiltrating lymphocytes – TIL) should be a standard part of biopsy examination for malignant melanoma. Currently, the most commonly used assessment method according to Clark is not optimal and there have been attempts to find an alternative system. Here we present an overview of possible approaches involving five different evaluation methods based on hematoxylin-eosin staining, including the recent suggestion of unified TIL evaluation method for all solid tumors. The issue of methodology, prognostic and predictive significance of TIL determination as well as the importance of immunohistochemical subtyping of inflammatory infiltrate is discussed.

**Keywords:** malignant melanoma – tumor infiltrating lymphocytes – prediction – prognosis

*Cesk Patol 2018; 54(1): 27–32*

Hodnocení rozsahu zánětlivé infiltrace u maligních nádorů (nejčastěji označované jako tumor infiltrující lymfocyty (TIL)), je parametr, který je předmětem zájmu u některých solidních nádorů už delší dobu (1). Ukázalo se, že tento parametr má u některých nádorů prognostický význam (2,3). Stále častěji se však diskutuje i prediktivní význam, který byl prokázán např. u karcinomu prsu či kolorektálního karcinomu (s ohledem na indikaci chemoterapie), a zřejmě by mohl být u některých nádorů využit i jako prediktor odpovědi na imunoterapii check-point inhibitory (4,5). Problémem využití hodnocení TIL v rutinní praxi je však často nejednotnost v metodice hodnocení, která limituje reprodukovatelnost výsledků a tím i praktický dopad takového hodnocení. Standardizované postupy jsou dostupné zejména pro hodnocení TIL u karcinomu prsu a u kolorektálního karcinomu (tzv. „imunoscóre“) (6-9). U maligního melanomu (MM) je situace s ohledem na metodiku hodnocení nejednoznačná - všechny dostupné guidelines doporučují způsob hodnocení podle Clarka. Tento způsob má však určité limitace a snahou je nalézt a na dostatečném souboru případů validovat způsob jiný s dostatečnou inter- a intrapersonální shodou a výpovědní hodnotou (10, 11). V následujícím sdělení je diskutováno 5 možných způsobů hodnocení rozsahu zánětlivé infiltrace u MM ze základního barvení hematoxylin-eozinem (HE),

včetně zcela recentního postupu navrhovaného „International Immuno-Oncology Biomarker Working Group“ pro všechny solidní nádory (11). Zmíněny jsou také možnosti a význam imunohistochemické typizace složení zánětlivého infiltrátu.

## HODNOCENÍ ZÁNĚTLIVÉHO INFILTRÁTU U MM

Způsob hodnocení rozsahu zánětlivé celulizace je v různých studiích odlišný. (10-14). Obecně platí několik pravidel: i) hodnotí se přítomnost pouze kulatobuněčných zánětlivých elementů, nikoliv polymorfonukleárů; ii) jako tumor infiltrující lymfocyty jsou označovány pouze buňky infiltrující hnízda nádorových buněk s jejich patrnou disrupcí a / nebo lymfocyty v přímém kontaktu s nádorovými buňkami (nikoliv tedy lymfocyty přítomné pouze v okolí nádoru či v jeho stromatu); iii) hodnotí se pouze vertikální růstová fáze, nikoliv horizontální komponenta; iv) v rámci standardizace a reprodukovatelnosti by mělo z bioptického nálezu vyplývat, jakým způsobem bylo hodnocení provedeno. Uvedené zcela neplatí pro pátý způsob hodnocení navrhovaný „International Immuno-Oncology Biomarker Working Group“ pro všechny solidní nádory, který je obecným přístupem poněkud odlišný a v detailech je popsán níže.

### Hodnocení podle Clarka

Jedná se o historicky první klasifikaci, která podle rozsahu TIL rozděluje MM na 3 kategorie – i) „absent“; ii) „non-brisk“; iii) „brisk“ (10).

i) „Absent“ - z definice nejsou v nádoru přítomny žádné lymfocyty (mohou však být přítomny v okolí nádoru, avšak bez pronikání do vlastního nádoru)(obr. 1A, 1B).

### ✉ Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.

Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze

Studničkova 2, Praha 2, 128 00

tel.: +420 224968624

email: pdundr@seznam.cz